

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

---

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

93 8100 Formula IE  
US 3,947,456



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.: C 07 d 35/10



538 477

**CH PATENTSCHRIFT**

V

(21) Gesuchsnummer: 10118/72

(61) Zusatz zu:

(62) Teilgesuch von: 103/70

(22) Anmeldungsdatum: 6. 1. 1970, 19 h

(33) (32) (31) Priorität:

Patent erteilt: 30. 6. 1973

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15. 8. 1973

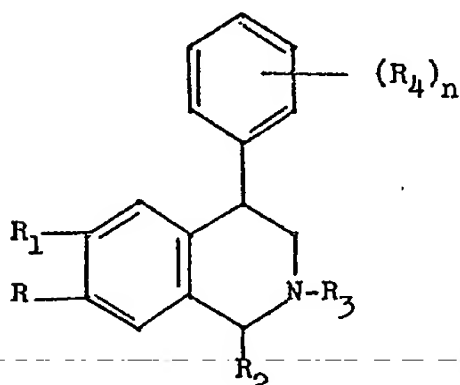
(54) Titel: **Verfahren zur Herstellung von Isochinolin-Derivaten**

(73) Inhaber: **F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel**

(74) Vertreter:

(72) Erfinder: **Dr. Alfred Rheiner jr., Basel**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Isochinolin-Derivaten. Im speziellen betrifft sie ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivaten der allgemeinen Formel



worin R Hydroxy oder Alkoxy (1-4 C), R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder Alkoxy (1-4 C), wobei R und R<sub>1</sub> auch zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten können, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Alkyl (1-4 C), R<sub>3</sub> Alkyl (1-4 C) oder Arylalkyl (1-4 C), R<sub>4</sub> Halogen, Nitro oder eine durch Alkyl (1-4 C) disubstituierte Aminogruppe und n die Zahl 1 oder 2 bedeuten.

Der Ausdruck «Alkyl (1-4 C)» bezeichnet einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl u. dgl. Der Ausdruck «Arylalkyl» (1-4 C) bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenstoffwasserstoffreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen, welche durch einen Arylrest, vorzugsweise einen Phenylrest substituiert sind, wie z.B. Benzyl, 2-Phenyl-äthyl u. dgl. Unter Alkoxy (1-4 C) sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, welche über ein Sauerstoffatom gebunden sind, wie Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy usw. Sofern nicht anders angegeben, sind unter «Halogen» die vier Halogene Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt in welchen die 7-Stellung des Isochinolingerüsts einen Methoxy- oder einen Hydroxy-Substituenten trägt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der Formel I im ankondensierten Benzolring lediglich einen der erwähnten Substituenten in 7-Stellung auf, d.h. der Substituent R<sub>1</sub> liegt in der Bedeutung Wasserstoff vor.

Weiterhin sind unter den Verbindungen der Formel I diejenigen bevorzugt, in welchen die beiden ortho-Positionen des in 4-Stellung des Isochinolingerüsts sitzenden Phenylrestes unsubstituiert sind, d.h. diejenigen, welche den bzw. die durch R<sub>4</sub> bezeichneten Substituenten in para- und/oder in meta-Stellung des erwähnten Phenylrestes aufweisen. Der Rest R<sub>4</sub> ist vorzugsweise Halogen, insbesondere Chlor. Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, welche in 4-Stellung des Isochinolingerüsts einen 4-Chlorphenyl- oder einen 3,4-Dichlorphenylrest aufweisen, d.h. diejenigen, worin n = 1 ist und R<sub>4</sub> Chlor in para-Stellung bedeutet bzw. n = 2 ist und R<sub>4</sub> Chlor in para- und meta-Stellung bedeutet.

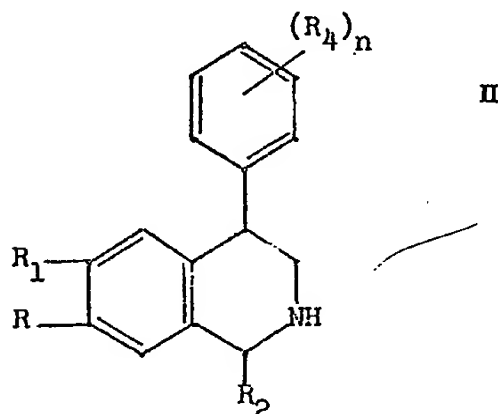
Ausserdem sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel I bevorzugt, in welchen der durch das Symbol R<sub>4</sub> bezeichnete Substituent in 2-Stellung des Isochinolingerüsts eine Methyl- oder Äthylgruppe ist.

Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, welche in 1-Stellung des Isochinolingerüsts unsubstituiert sind, d.h. solche, worin R<sub>2</sub> Wasserstoff bedeutet.

Repräsentative Vertreter der im Rahmen der vorliegenden Erfindung hergestellten Verbindungen der Formel I sind beispielsweise:

4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol,  
4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin,  
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolin und  
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, unter Einführung von R<sub>3</sub> alkyliert bzw. aralkyliert.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R und/oder R<sub>1</sub> Hydroxy bedeuten kann eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R und/oder R<sub>1</sub> Alkoxy (1-4 C) bedeuten, einer sauren Ätherspaltung unterzogen werden.

Zur Herstellung einer Verbindung, worin R<sub>4</sub> Amino bedeutet und R<sub>3</sub> von Benzyl verschieden ist kann eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin R<sub>4</sub> Nitro bedeutet, reduziert werden.

Zur Herstellung einer optisch einheitlichen Verbindung der Formel I kann ein entsprechendes Racemat aufgespalten oder ein optisch einheitliches Ausgangsmaterial verwendet werden.

Zur Herstellung eines einzelnen Racemats einer mindestens zwei Asymmetriezentren enthaltenden Verbindung der Formel I kann ein entsprechendes Diastereoisomerengemisch aufgetrennt werden.

Zur Herstellung eines Säureadditionssalzes einer Verbindung der Formel I kann eine entsprechende freie Base mit einer anorganischen oder organischen Säure behandelt werden.

Die erfindungsgemässe Einführung der Alkyl- bzw. Arylalkylgruppe in 2-Stellung des Isochinolingerüstes erfolgt beispielsweise durch Umsetzung des Ausgangsproduktes der Formel II mit einem geeigneten Alkyl- bzw. Aralkylhalogenid, wie Methyljodid, Äthylbromid, Benzylbromid, mit einem entsprechenden Sulfat, wie Dimethylsulfat, oder mit einem geeigneten Sulfonsäureester, wie Benzolsulfonsäuremethylester, p-Toluolsulfonsäurebenzylester u. dgl. Es ist aber auch möglich, in 2-Stellung des Isochinolingerüstes zunächst eine Alkanoyl-, Benzoyl- bzw. Phenylalkanoylgruppe einzuführen, beispielsweise mittels Acetanhydrid, Acetylchlorid, Benzoylchlorid u. dgl., und diese anschliessend mittels Lithiumaluminiumhydrid zur entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkylgruppe zu reduzieren. Eine Methylgruppe kann in vorteilhafter Weise auch dadurch eingeführt werden, dass man die Verbindung der Formel II mit Formaldehyd und Ameisensäure oder mit Formaldehyd und anschliessend mit katalytisch erregtem Wasserstoff behandelt. Die Wahl einer bestimmten Alkylierungs- bzw. Aralkylierungsmethode richtet sich selbstverständlich nach der Natur des einzuführenden Alkyl- bzw. Aralkylrestes und der im Ausgangsprodukt anwesenden Substituenten, so dass beispielsweise allfällig vorhandene Hydroxygruppen (R und/oder R<sub>1</sub>) ebenfalls alkyliert oder nicht angegriffen werden, sowie eine Aralkylierung, die zu unerwünschten Produkten führen würde vermieden wird.

Weitere Nachbehandlungsmassnahmen im Rahmen der vorliegenden Erfindung betreffen die Abwandlung von Substituenten in den Verbindungen der Formel I.

So kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel I, worin die Reste R und/oder R<sub>1</sub> Alkoxy (1-4 C) bedeuten, einer sauren Ätherspaltung unterziehen und so zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I gelangen, worin R und/oder R<sub>1</sub> Hydroxy bedeuten. Die Ätherspaltung wird beispielsweise durch Erhitzen in ca. 48%iger Bromwasserstofflösung durchgeführt.

Weiterhin ist es möglich, eine Verbindung der Formel I, worin R<sub>1</sub> eine Nitrogruppe bedeutet und R<sub>2</sub> von Benzyl verschieden ist, zu einer entsprechenden Verbindung, worin R<sub>1</sub> eine Aminogruppe bedeutet, zu reduzieren. Hierbei verwendet man als Reduktionsmittel beispielsweise naszierenden oder katalytisch erregten Wasserstoff, Lithiumaluminiumhydrid usw. Die Reaktion wird in an sich bekannter Weise durchgeführt.

Weiter kann man zu optisch einheitlichen Verbindungen der Formel I gelangen, indem man ein entsprechendes Racemat aufspaltet. Die Verbindungen der Formel I weisen nämlich mindestens ein Asymmetriezentrum auf, nämlich das Kohlenstoffatom in 4-Stellung des

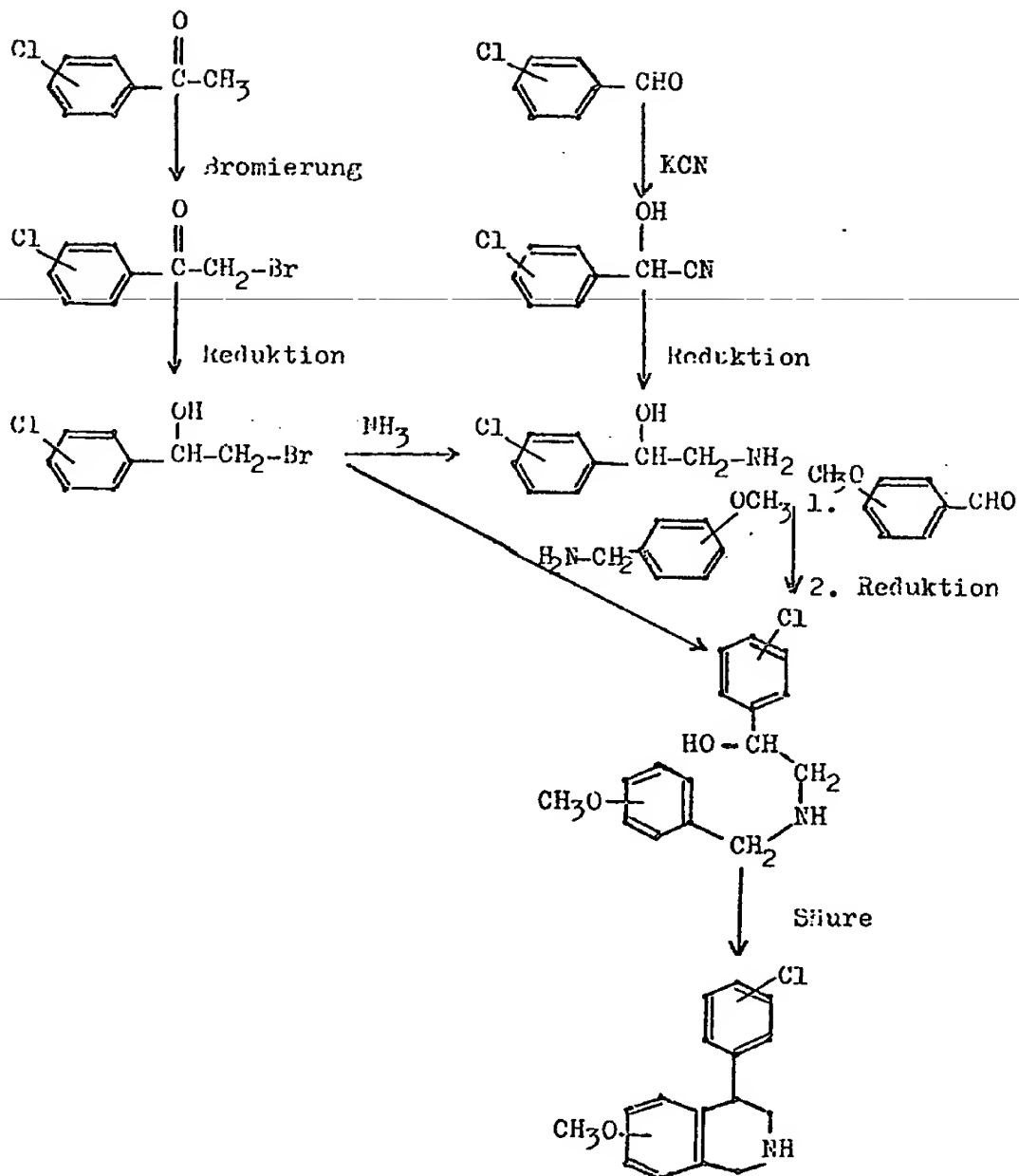
Isochinolingerüstes. Diese Racematspaltung erfolgt nach hierfür üblichen Methoden, d.h. durch Umsetzung des Racemats mit einer geeigneten optisch aktiven Säure, Trennung der beiden erhaltenen diastereoisomeren Salze, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, und anschliessendes Freisetzen der optisch einheitlichen Base.

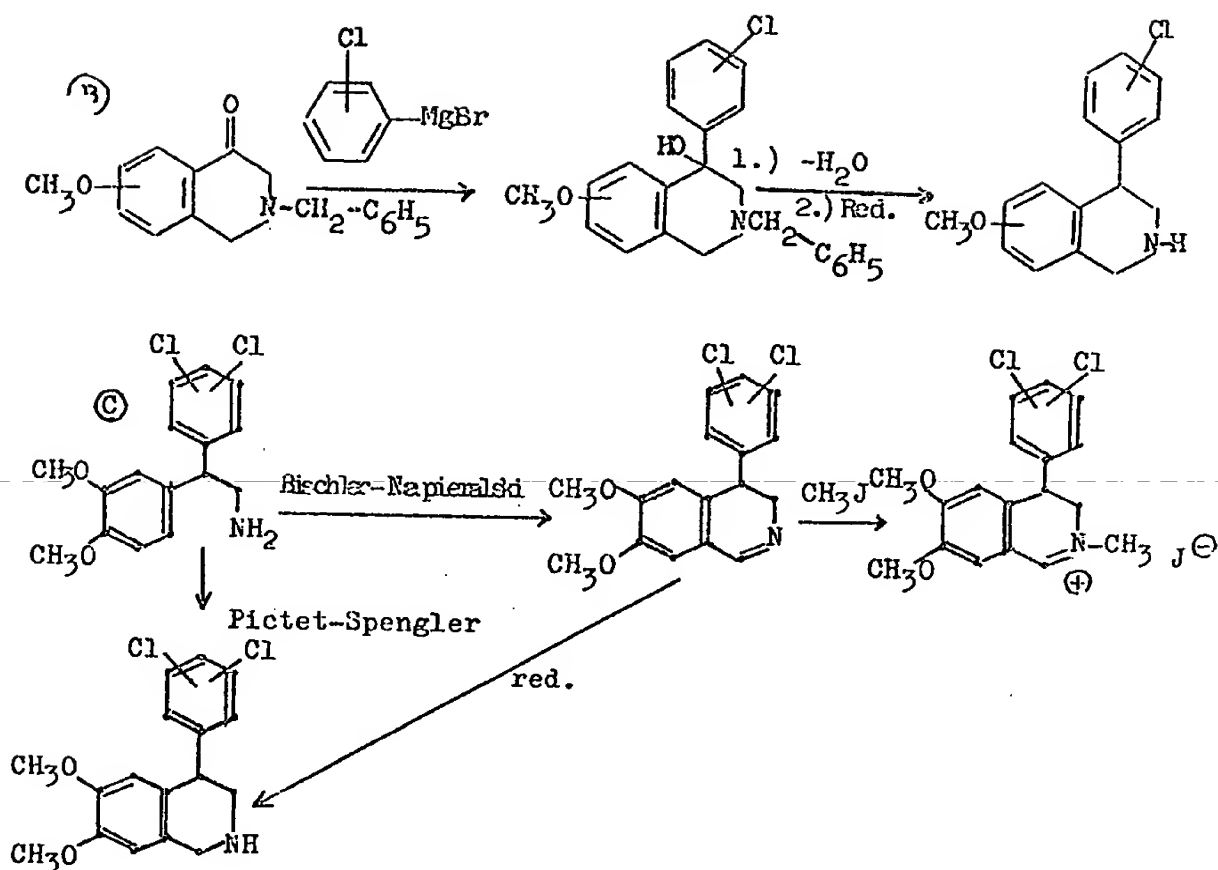
Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung einer optisch einheitlichen Verbindung besteht in der Verwendung eines optisch einheitlichen Ausgangsmaterials, vorzugsweise durch Verwendung einer nach üblichen Methoden aufgetrennten Verbindung der Formel II.

Verbindungen der Formel I, welche mehr als ein Asymmetriezentrum aufweisen, können in verschiedenen diastereoisomeren Formen auftreten. Nach einem weiteren Verfahrensaspekt im Rahmen der vorliegenden Erfindung können Gemische solcher Diastereoisomeren nach hierfür allgemein üblichen Trennmethoden in die einzelnen Racemate aufgetrennt werden, welche selbstverständlich ihrerseits — wie oben erwähnt — in ihre optisch einheitlichen Komponenten zerlegt werden können.

Die Verbindungen der Formel I sind basische Substanzen, und die Herstellung ihrer Säureadditionssalze, insbesondere solcher, die pharmazeutisch verwendbar sind, wird ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Diese Salze können aus den entsprechenden Basen nach allgemein bekannten Methoden durch Umsetzung mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren hergestellt werden. Beispiele von organischen und anorganischen Säuren, welche zur Herstellung von pharmazeutisch verwendbaren Salzen Verwendung finden können, sind Chlor- oder Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure usw. Die pharmazeutisch nicht verwendbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I eignen sich als Zwischenprodukte für die Herstellung von entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen, welche beispielsweise durch Umsalzung oder durch Freisetzen der Base und anschliessende Salzbildung mit einer geeigneten Säure erfolgen kann.

Die in dem erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen können nach bekannten Methoden erhalten werden. Im nachfolgenden Reaktionsschema sind einige repräsentative Beispiele für die Herstellung solcher Ausgangsprodukte dargestellt; selbstverständlich müssen diese Synthesewege für die Herstellung von anders substituierten Verbindungen entsprechend modifiziert werden.





Die 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenylisochinolin-Derivate  
 der Formel I zeigen eine antidepressive Wirkung. Zu  
 deren Nachweis wurden Gruppen von je 5 Ratten das zu  
 prüfende Präparat in drei Dosen von je 50 mg/kg p.o.  
 (zweimal am Vortage, einmal am Versuchstag) appliziert.  
 Sechs Stunden nach der letzten Verabreichung erhielten  
 die Tiere 20 mg/kg 2-Hydroxy-2-äthyl-3-isobutyl-9,10-  
 -dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo-[a]chino-  
 -lizin-hydrochlorid subcutan injiziert. Die gleiche Dosis  
 wurde einer Gruppe von 5 nicht vorbehandelten Ratten  
 verabreicht. Die Bewertung umfasst zentrale und peri-  
 phere Symptome, wie sie für Antidepressiva charak-  
 teristisch sind [vgl. Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 279 (1962)].  
 Beobachtet wurden insbesondere Motilität (Klettern),  
 Reizempfindlichkeit, suchendes Verhalten sowie die Auf-  
 hebung der Ptois. Diese Veränderungen wurden nach  
 einem Bewertungsschema in Zahlen ausgedrückt.

Die beispielsweise in der nachstehenden Tabelle 1  
 aufgeführten Verbindungen zeigten in diesem Test eine  
 starke antidepressive Wirkung, die sich in stark erhöhter,  
 charakteristischer Motilität, Reizempfindlichkeit, such-  
 dem Verhalten sowie vollständiger Aufhebung der Ptois  
 äusserte. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich  
 auf den mit Amitriptylin erhaltenen Wert (Amitriptylin  
 = 100%).

Die geringe Toxizität der Verbindungen der Formel I  
 kann durch die akute Toxizität der in Tabelle 1 aufge-  
 führten Verbindungen an Mäusen (24-Stunden-Wert) il-  
 lustriert werden.

TABELLE 1

Verbindung	Wirksamkeit in % der Wirksamkeit von Amitriptylin	DL <sub>50</sub> in mg/kg		
		i.v.	s.c.	p.o.
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin	ca. 128	125 - 250	500 - 1000	1000 - 2000
4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol	ca. 158	30 - 60	250 - 500	500 - 1000
4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol	ca. 114	30 - 60	500 - 1000	1000 - 2000

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale, z.B. orale, oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Gummi arabicum, Polyalkylenglykole, Vaseline usw., enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten ca. 1 bis 200 mg einer Verbindung der Formel I. Zweckmässige orale Dosierungsbereiche für Säugetiere liegen bei etwa 0,1 mg/kg pro Tag bis etwa 5 mg/kg pro Tag. Zweckmässige parenterale Dosierungsbereiche für Säugetiere liegen bei etwa 0,1 mg/kg pro Tag bis etwa 1,0 mg/kg pro Tag. Die erwähnten Bereiche können indessen nach oben oder nach unten ausgedehnt werden, je nach individuellem Bedarf und Vorschrift des Fachmannes.

In den nachfolgenden Beispielen, welche die vorliegende Erfindung näher erläutern sollen, sind alle Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

Man setzt aus 1,55 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei, nimmt diese unter Schütteln mit 1,1 ml einer 35%igen Formaldehydlösung auf und lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man hydriert über 1 g Raney-Nickel, filtriert vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Methanol und Äther; Umkristallisieren aus Methanol-Äther ergibt 1,50 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 244-246°.

Das Ausgangsprodukt kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 4-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mittels Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 41,6 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in

400 ml Benzol auf, gibt 30 g 3-Methoxybenzaldehyd zu und erhitzt das Gemisch am Rückfluss unter Verwendung eines Wasserabscheiders bis alles Wasser entfernt ist. Hierauf dampft man ein, löst den Rückstand in 400 ml Methanol, gibt unter Eiskühlung in kleinen Portionen 15 g Natriumborhydrid zu und rührt das Gemisch während 6 Stunden bei Raumtemperatur. Eindampfen, Ausschütteln, Kristallisieren mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Methanol und Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Äther ergibt 49,5 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 198-199°.

Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 88-90°.

91,0 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid werden unter Argon während einer Stunde mit 1450 ml eines Gemisches von 1 Volumteil Schwefelsäure ( $d = 1,84$ ) und 1 Volumteil Wasser bei 100° gerührt. Nach Abkühlen wird das Gemisch auf ca. 10 kg Eis und 1,1 kg Natriumhydroxyd gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Die mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschenen Extrakte liefern nach Trocknen und Eindampfen ca. 78 g eines dunkelgelben Öls.

Chromatographie dieses Öls an 7 kg Kieselgel liefert 2 Hauptfraktionen. Die erste ergibt nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Essigester und Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Äther 22,0 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 236-238°.

Die zweite Fraktion liefert nach analoger Behandlung 43,6 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 200-202°.

#### Beispiel 2

Aus 12,2 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und mit 150 ml 48%iger Bromwasserstoffsäurelösung während 2 Stunden bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss gerührt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 13,1 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolin-hydrobromid vom Smp. 292-293°. Die daraus freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther einen Smp. von 189-190°, das mit äthanolischem Chlorwasserstoff gebildete und aus Methanol-Äther umkristallisierte Hydrochlorid den Smp. 295-297°.

#### Beispiel 3

Man setzt aus 8,0 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei,

nimmt sie in 150 ml Methanol auf, gibt 6 ml einer 35%igen Formaldehydlösung zu und schüttelt, bis sich der gebildete Niederschlag wieder vollständig auflöst. Hierauf hydriert man über 6 g Raney-Nickel, filtriert und kristallisiert nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff. Umkristallisieren aus Methanol-Äther ergibt 8,3 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 250-251°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 3-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mittels Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 18,5 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 200 ml Benzol auf, gibt 13,4 g 3-Methoxybenzaldehyd zu und erhitzt unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss, bis alles Wasser entfernt ist.

Hierauf dampft man ein, löst den Rückstand in 300 ml Methanol, gibt unter Eiskühlung 8 g Natriumborhydrid zu, lässt 18 Stunden stehen und dampft dann ein. Nach Ausschütteln, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 23,2 g rac-3-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 174-175°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 98-100°.

30,0 g rac-3-Chlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid werden während 2 Std. bei 100° in einem Gemisch aus gleichen Teilen konz. Schwefelsäure und Wasser gerührt. Die abgekühlte Lösung gießt man auf eine Mischung von Eis und Natriumhydroxyd (Überschuss an Alkali) und extrahiert mit Methylenchlorid. Durch Chromatographie an Kieselgel werden zwei einheitliche Substanzen voneinander getrennt, welche nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Versetzen mit Äther kristallisieren. Umkristallisieren der einen Fraktion aus Methanol-Äther ergibt 7,2 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 230-232°. Die daraus hergestellte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 93-95°. Die andere Fraktion liefert nach analoger Aufarbeitung 14,1 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 217-219°.

#### Beispiel 4

Die aus 4,00 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während einer Stunde mit 80 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Einengen wird mit Essigester und Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Durch Ansäuern des Essigesterextrakts mit äthanolischem Chlorwasserstoff u. durch Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 3,72 g rac-4-(3-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 258-259°. Die daraus freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 196-197°.

#### Beispiel 5

Man setzt aus 19 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie mit 300 ml Methanol und 15 ml 35%iger Formalinlösung auf und lässt während 2 Stunden bei

Raumtemperatur stehen. Nach Hydrieren über Raney-Nickel, Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff u. Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 18,7 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 190-220°. Die freie Base kristallisiert aus Äther-Petroläther mit dem Smp. 101-102°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 4-Chlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mit Lithiumaluminiumhydrid zu rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol.

Man setzt aus 6,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-chlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 200 ml Benzol auf und kocht mit 5,3 g Veratrumaldehyd während einer Stunde unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird in 200 ml Methanol aufgenommen und bei 5° mit 2,5 g Natriumborhydrid reduziert. Nach Eindampfen, Ausschütteln, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 9,6 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 220-221°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 93-94°.

Bei Raumtemperatur und unter Rühren trägt man 7,12 g rac-4-Chlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid in 100 ml eines Gemisches aus gleichen Volumteilen konz. Schwefelsäure und Wasser ein und erwärmt 30 Minuten auf 80°. Nach Alkalisstellen, Ausschütteln der Base mit Methylenchlorid, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Äthanol-Äther erhält man 5,7 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 186-187°. Die freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther einen Smp. von 118-119°.

#### Beispiel 6

Die aus 1,80 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während 3 Stunden mit 30 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure bei 150° (Badtemperatur) gerührt. Nach Einengen und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 1,85 g rac-4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolin-diol-hydrobromid vom Smp. 280-281°.

#### Beispiel 7

Die aus 5,20 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird bei Raumtemperatur mit 75 ml Methanol und 3,8 ml 35%iger Formaldehydlösung während 2 Stunden gerührt und darauf über 2 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 5,00 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 273-275°.

Das Ausgangsprodukt kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

Man stellt aus 3,4-Dichlorbenzaldehyd das Cyanhydrin her und reduziert dieses mit Lithiumaluminiumhydrid oder man reduziert  $\alpha$ -Chlor-3,4-dichloracetophenon mit Natriumborhydrid und setzt das erhaltene Chlorhydrin mit Ammoniak um, wobei in beiden Fällen rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol erhalten wird.



Aus 70,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und in 1 Liter Benzol mit 40,8 g 3-Methoxybenzaldehyd unter Verwendung eines Wasserabscheiders während 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, bis kein Wasser mehr austritt. Nach Einengen und Lösen in 1 Liter Methanol wird unterhalb von 5° mit 30 g Natriumborhydrid reduziert, eingedampft und mit Methylenchlorid und Wasser ausgeschüttelt. Der mit äthanolischem Chlorwasserstoff angesäuerte Methylenchlorid-Extrakt kristallisiert mit Essigester und liefert nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 104 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 198-200°. Die aus Methanol-Petroläther umkristallisierte freie Base zeigte einen Smp. von 94-95°.

100 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid werden unter Rühren in 1 Liter eines Gemisches von 1 Volumteil Schwefelsäure ( $d = 1,84$ ) und 1 Volumteil Wasser eingetragen und während 8 Stunden in einem Bad von 100° erwärmt. Nach Erkalten gießt man das Gemisch zu einer gekühlten Lösung von 1 kg Natriumhydroxyd in Eiswasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Chromatographie des Extrakts (80 g Rohprodukt) an 4 kg Silicagel liefert zwei gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitliche Hauptfraktionen. Ansäuern mit äthanolischer HCl, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Äther ergeben 19,8 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 255-256° und 45,1 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 243-244°.

#### Beispiel 8

Aus 2,00 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und während einer Stunde mit 48%iger Bromwasserstofflösung bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erwärmt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolin-hydrobromid vom Smp. 284-285°. Die daraus mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther den Schmelzpunkt 212-212,5°, das mit äthanolischem Chlorwasserstoff bereitete Hydrochlorid nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther den Schmelzpunkt 287-288° (Zersetzung, Sintern bei 280°).

#### Beispiel 9

Die aus 11,6 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(4-nitrophenyl)-isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 14 ml Ameisensäure und 14 ml 35%iger Formaldehydlösung während einer Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen am Vakuum, Ausschütteln zwischen Methylenchlorid und Natriumbicarbonat-Lösung, Versetzen der organischen Phase mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 10,2 g fast weisses rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 250-251° (Zersetzung).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man bromiert 4-Nitroacetophenon in  $\alpha$ -Stellung, reduziert das erhaltene Produkt mittels Natriumborhydrid zum entsprechenden Bromhydrin und behandelt dieses mit Ammoniak, wobei man rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-ni-

trobenzylalkohol vom Smp. 138-139° (aus Essigester) erhält.

4 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-4-nitrobenzylalkohol werden in 50 ml Benzol mit 3,4 g 3-Methoxybenzaldehyd unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss gekocht bis kein Wasser mehr austritt. Nach Eindampfen wird das Produkt in 200 ml Methanol unter Eiskühlung mit insgesamt 2 g Natriumborhydrid reduziert und noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther 6,9 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-4-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 248-249°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 117-119°.

51 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-4-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid werden während einer halben Stunde mit 125 ml Polyphosphorsäure auf 100° erhitzt. Nach Versetzen mit Eis- und Alkalisstellen mit Natriumcarbonat, Extrahieren mit Methylenchlorid und Eindampfen der organischen Phase erhält man 43 g eines rotbraunen Öls. Chromatographie an 3,5 kg Silicagel mit Äther-Cyclohexan-Diäthylamin 40:10:1 liefert zwei reine Hauptfraktionen, welche nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Essigester kristallisieren. Man erhält nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther 9,9 g leicht gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 260-261° (die freie Base zeigt den Schmelzpunkt 159°) und 12,5 g leicht gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 225-226°.

#### Beispiel 10

Die aus 2,0 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 200 ml Methanol mit 200 mg Platinosyd bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,1 g rac-4-(4-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-dihydrochlorid vom Smp. 250-255° (Sintern bei 210°).

#### Beispiel 11

Aus 4,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid wird die Base freigesetzt und mit 60 ml 48%iger Bromwasserstofflösung während 1½ Stunden bei 150° (Badtemperatur) gerührt. Nach Einengen, Ausschütteln mit Essigester und Natriumbicarbonatlösung, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 4,2 g fast farbloses rac-1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 263-265° (Zersetzung).

#### Beispiel 12

Die aus 13,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(3-nitrophenyl)-isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 15,9 ml Ameisensäure und 16,7 ml 35%iger Formaldehydlösung 1 Stunde auf 120° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonatlösung, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 9,5 g leicht bräunliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-

-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 247-248° (Sintern bei 239°).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man bromiert 3-Nitroacetophenon in  $\alpha$ -Stellung, reduziert das Bromierungsprodukt mittels Natriumborhydrid zum entsprechenden Bromhydrin und behandelt dieses mit Ammoniak; man erhält rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-nitrobenzylalkohol, welcher nach Kristallisation aus Essigester-Äther bei 107-108° schmilzt (Sintern bei 105°).

38,3 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3-nitrobenzylalkohol werden mit 32,5 g 3-Methoxybenzaldehyd in 500 ml Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders am Rückfluss gekocht, bis kein Wasser mehr austritt. Nach dem Einengen wird in 1,5 Liter Methanol aufgenommen, unter Rühren und Eiskühlung allmählich 20-g Natriumborhydrid zugegeben und noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ausschütteln mit Methylenchlorid-Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther ergibt 63,8 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-3-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 193-195° (Sintern bei 186°).

55 g rac- $\alpha$ -{[(3-Methoxybenzyl)amino]methyl}-3-nitrobenzylalkohol-hydrochlorid und 165 g Polyphosphorsäure (84,1%  $P_2O_5$ ) werden während 45 Minuten auf 100° erwärmt. Nach Zugabe von etwas Eis und Essigester wird mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt und ausgeschüttelt. Der Essigesterextrakt (46 g) wird an 3,7 kg Kieselgel chromatographiert. Mit Äther-Aceton-Diäthylamin 19 : 1 : 1 werden zwei einheitliche Hauptfraktionen von 7,0 g und 22,2 g eluiert. Nach Ansäuern mit äthanolischer Sauzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man aus der ersten Fraktion gelbliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-5-methoxy-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 217-219° und aus der zweiten bräunliches rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 253-255°.

#### Beispiel 13

Die aus 2,5 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 250 ml Methanol gelöst und mit 250 mg Platinosyd während einer halben Stunde hydriert. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,1 g rac-4-(3-Aminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-dihydrochlorid vom Smp. 250-251°.

#### Beispiel 14

Die aus 4,0 g rac-1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)isochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird während 1½ Stunden mit 60 ml 48%-iger Bromwasserstofflösung auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Einengen und Ausschütteln zwischen Natriumbicarbonatlösung und Essigester, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man rac-1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-7-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 257-258° (Zersetzung).

#### Beispiel 15

Die aus 3,7 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-isochinolinol-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 100 ml Methanol und 5 ml 35%-iger Form-

aldehydlösung versetzt und nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur mit 5 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man ein kristallisiertes Produkt. Umlösen aus Methanol-Äther ergibt 3,65 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 253-254°C.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Die aus 20,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid freigesetzte Base wird in 500 ml Benzol mit 13,7 g Isovanillin (3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd) während 1½ Stunden am Rückfluss gehalten, wobei das abgeschiedene Wasser mittels eines Wasserabscheiders aufgefangen wird. Nach kurzer Zeit kristallisiert das entstandene Imin (Smp. 149-150°) aus. Nach Eindampfen des Benzols wird das Imin in 500 ml Methanol mit 10 g Natriumborhydrid bei 10° reduziert. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 24,1 g reines rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 230-231°.

Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 119-120°.

Zu 14 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid gibt man unter Kühlen in einem Eisbad 40 ml konz. Schwefelsäure zu u. schüttelt während 5 Minuten. Darauf wird die klare Lösung mit Eis versetzt, mit Natriumbicarbonat alkalischgestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff kristallisiert eine noch uneinheitliche Substanz, die nochmals mit Essigester und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt wird. Nach Ansäuern und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 5,5 g reines rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-7-isochinolinol-hydrochlorid vom Smp. 257-258°.

#### Beispiel 16

Die aus 6,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 10 ml Ameisensäure und 10 ml 35%-iger Formalinlösung während 1 Stunde auf 120° (Badtemperatur) erwärmt. Nach Eindampfen, Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung und Methylenchlorid und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid, welches aus Methanol-Äther umkristallisiert wird u. dann bei 243-246° schmilzt (Sintern bei 238°). Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 115-116°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Man setzt aus 7,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid die Base frei, nimmt sie in 100 ml Benzol auf und kocht mit 5,8 g Veratrumaldehyd während einer Stunde unter Verwendung eines Wasserabscheiders. Der nach Einengen erhaltene Rückstand wird in 100 ml Methanol aufgenommen und bei 5° mit 3 g Natriumborhydrid reduziert. Nach Eindampfen, Ausschütteln, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 10,6 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]-

-methyl}benzylalkohol-hydrochlorid vom Smp. 209-210°. Die freie Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 126-127°.

Bei Raumtemperatur und unter Rühren trägt man 9,5 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]methyl}benzylalkohol-hydrochlorid in 100 ml eines Gemisches gleicher Volumteile von konz. Schwefelsäure u. Wasser ein und erwärmt 60 Minuten auf 100°. Nach Alkalisstellen unter Eiskühlung, Ausschütteln der Base mit Methylenchlorid, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Essigester erhält man 6,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 247-248° (Sintern bei 240°).

#### Beispiel 17

Aus 5,4 g eines Gemisches der beiden Diastereoisomeren von rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1-methyl-isochinolin-hydrochlorid (Verhältnis ca. 3 : 2) wird die Base freigesetzt, in 100 ml Methanol gelöst, mit 3,6 ml 35%iger Formaldehydlösung 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen u. darauf über ca. 3 g Raney-Nickel hydriert. Man erhält 5,4 g eines gelben Öls, das an Silicagel chromatographiert wird, wobei mit Cyclohexan-Äther-Diäthylamin 50 : 50 : 1 zwei Hauptfraktionen eluiert werden. Die erste kristallisiert mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Äther und gibt 2,3 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 253-255°. Die zweite Fraktion kristallisiert nach Versetzen mit Citronensäure in Methanol und liefert nach Umkristallisieren aus Methanol 2,3 g des Citrats des andern der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 175 - 176°. Durch Freisetzen der Base aus dem erwähnten Citrat, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man das entsprechende Hydrochlorid vom Smp. 206-207°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

Die aus 35,0 g rac- $\alpha$ -(Aminomethyl)-3,4-dichlorbenzylalkohol-hydrochlorid freigesetzte Base wird mit 22,5 g 3-Methoxy-acetophenon in 500 ml Toluol während 16 Stunden am Rückfluss erhitzt, wobei das abgeschiedene Wasser mittels eines Wasserabscheiders gesammelt wird. Nach Eindampfen versetzt man mit 400 ml Methanol, reduziert mit insgesamt 10 g Natriumborhydrid unter Eiskühlung und rührt noch 3 Stunden bei ca. 15° weiter. Nach Einengen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Wasser, Versetzen mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren aus Essigester-Petroläther und mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 18 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren racemischen 3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)amino]methyl}benzylalkohole vom Smp. 183-184°. Aus der Mutterlauge kristallisiert nach Ausschütteln mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge und Versetzen mit Äther 13,1 g des anderen Diastereomeren als freie Base von Smp. 80-81°. Deren Hydrochlorid zeigt nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther den Smp. 130-131°.

10,4 g rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)amino]methyl}-benzylalkohol (Diastereoisomeres vom Smp. 80-81°) werden in 55 ml Polyphosphorsäure unter Stickstoff während 30 Minuten auf 100° erwärmt. Hierauf giesst man das Reaktionsgemisch auf Eis, schüt-

telt mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge aus und erhält 9,9 g einer öligen Base, die an 560 g Kieselgel chromatographiert wird. Mit Cyclohexan-Äther-Diäthylamin 25 : 25 : 1 werden 2 Hauptfraktionen eluiert. Nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,5 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-methyl-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 243-244° und 6,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1-methylisochinolin-hydrochlorid vom Smp. 179-180°. Die aus dem ersten Produkt freigesetzte Base, d.h. das rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-methylisochinolin, zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther den Smp. 70-71°.

Nach dem Kernresonanzspektrum besteht das erste Produkt aus einem Gemisch von gleichen Teilen zweier Diastereomeren und das zweite Produkt aus einem Diastereoisomerengemisch im Verhältnis von ca. 3 : 2.

#### Beispiel 18

1,00 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-3,4-Dichlor- $\alpha$ -{[(3-methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)amino]methyl}benzylalkohole (Smp. 183 - 184°) wird mit 5 ml Polyphosphorsäure während einer halben Stunde auf 100° erwärmt. Nach Alkalisstellen mit Natronlauge schüttelt man mit Methylenchlorid aus, dampft ein, löst in 20 ml Methanol und lässt mit 1 ml 35%iger Formalinlösung 2 Stunden stehen. Durch Hydrieren über 1 g Raney-Nickel erhält man 950 mg eines fast farblosen Öls, welches laut Dünnschichtchromatogramm aus zwei Haupt- und zwei Nebenprodukten besteht. Die Chromatographie an 360 g Silicagel mit Cyclohexan-Äther-Diäthylamin 50 : 50 : 1 liefert als dritte Substanz ein Öl, aus dem nach Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Kristallisieren mit Methanol-Äther 450 mg des Hydrochlorids des einen der beiden rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinoline vom Smp. 218-220° erhalten werden. Durch Um-lösen aus Methanol-Äther und Animpfen mit dem gemäss Beispiel 17 erhaltenen Hydrochlorid vom Smp. 253-255° wird eine andere Kristallmodifikation mit dem Smp. 253-255° erhalten.

#### Beispiel 19

a) Aus 1,25 g des in Beispiel 17 erhaltenen rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethylisochinolin-hydrochlorids vom Smp. 253-255° wird die Base freigesetzt und mit 30 ml 48%iger Bromwasserstofflösung während 6 Stunden auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach Eindampfen und Alkalisstellen mit Natriumbicarbonat, Ausschütteln mit Methylenchlorid, Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 1,1 g des Hydrochlorids des einen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimethyl-7-isochinoline vom Smp. 254-255°. Ausschütteln mit Natriumbicarbonat und Methylenchlorid liefert die entsprechende freie Base mit dem Smp. 180°.

b) Die aus 750 mg des in Beispiel 17 erhaltenen rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-1,2-dimethyl-isochinolin-hydrochlorids vom Smp. 206-207° freigesetzte Base wird mit 10 ml 48%iger Bromwasserstofflösung während einer Stunde auf 150° (Badtemperatur) erwärmt. Nach Eindampfen, Ausschütteln mit Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung,

Eindampfen, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 710 mg des Hydrochlorids des anderen der beiden diastereoisomeren rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimethyl-7-isochinolinole vom Smp. 254-255°. Die durch Ausschütteln mit Methylenchlorid und Natriumbicarbonat freigesetzte Base zeigt nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther einen Smp. von 219-220°.

#### Beispiel 20

Die aus 3,1 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid in Methylenchlorid mit Natriumhydroxid freigesetzte Base wird 2 Stunden in 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure bei einer Badtemperatur von 160° zum Rückfluss erhitzt. Schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde setzt die Kristallisation unter starker Schaumbildung ein. Nach Abkühlen wird mit ca. 80 ml Wasser versetzt, abgemischt u. nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man 2,6 g des Hydrobromides von rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-isochinolinol mit dem Smp. 285-286°.

#### Beispiel 21

Aus 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol-hydrochlorid wird durch Ausschütteln mit Chloroform-Essigester 9:1 und Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. Nach Lösen in 15 ml Methanol wird mit 0,75 ml 35%iger Formaldehydlösung versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und mit 1 g Raney-Nickel hydriert. Nach Abfiltrieren, Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther erhält man das farblose rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol-hydrochlorid mit dem Smp. 287-288° (Zersetzung, Sintern bei 280°).

Das Ausgangsmaterial lässt sich wie folgt gewinnen: 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden in 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 2 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 150° am Rückfluss erwärmt. Nach Eindampfen am Vakuum und Ausschütteln zwischen Chloroform-Essigester 9:1 und gesättigter Natriumbicarbonatlösung wird die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Dabei erhält man 300 mg farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol vom Smp. 243-244°.

Durch Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff und Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol-Äther gewinnt man das Hydrochlorid mit dem Smp. 270-272°.

#### Beispiel 22

10,0 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden mit 100 ml Äthanol versetzt und mit 4 g festem Natriumhydroxid und 12 g Äthylbromid 3 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 100° am Rückfluss erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird mit Methylenchlorid und 3N Natronlauge ausgeschüttelt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die durch Einengen erhaltene Base wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt, und nach Kristallisieren und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 9,5 g farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 269-270° (Sintern bei 267°).

#### Beispiel 23

Aus 4,50 g rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid wird durch Ausschütteln mit Chloroform und gesättigter Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. Nach Zugabe von 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure, wobei sich sofort ein Niederschlag des Hydrobromides bildet, wird unter Rühren 4 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erwärmt. Mit 500 ml Chloroform und 300 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung wird ausgeschüttelt, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Vakuum eingedampft. Nach Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren mit Äthanol-Äther und Umkristallisieren aus Methanol erhält man 3,0 g farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-äthyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol-hydrochlorid mit dem Smp. 305-307° (Sintern bei 260°).

#### Beispiel 24

Aus 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid wird durch Ausschütteln zwischen Chloroform und gesättigter Natriumbicarbonatlösung die freie Base isoliert. In einem Autoklaven wird sie zusammen mit 5 ml Isopropylbromid und 200 mg fein verriebener Soda 3 Stunden auf 150° erhitzt. Nach Einengen, Ausschütteln zwischen Chloroform und 3N Natronlauge, Trocknen, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure und Kristallisieren und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 300 mg farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 245-246°.

#### Beispiel 25

Unter Stickstoff werden 500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid in 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure während 2 Std. bei einer Badtemperatur von 160° am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird darauf am Vakuum eingeeengt, mit Chloroform und Sodalösung ausgeschüttelt und eingedampft. Nach Kristallisieren mit Petroläther und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther erhält man 300 mg farbloses rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-2-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinolinol vom Smp. 155-156°.

Durch Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure, Kristallisieren und Umkristallisieren aus Äthanol-Äther gewinnt man das farblose Hydrochlorid mit dem Smp. 274-277° (Zersetzung).

#### Beispiel 26

500 mg rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid werden in 20 ml Äthanol mit 200 mg festem Natriumhydroxid und 5 ml Benzylbromid 45 Minuten lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Einengen am Vakuum, Ausschütteln mit Chloroform und 3N Natronlauge, Trocknen und Eindampfen und Ansäuern mit äthanolischem Chlorwasserstoff erhält man aus Chloroform-Äther farblose Kristalle. Umkristallisieren aus Äthanol ergibt 400 mg rac-2-Benzyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid mit dem Smp. 263-264° (Sintern bei 245°).

#### Beispiel 27

10,76 g (30 mMol) rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid werden durch Ausschütteln zwischen 2N Sodalösung u. Chloroform in die ölige freie Base überführt und mit

einer Lösung von 11,60 g (30 mmol) (–)-2,3-Di-O-p-toluoyl-(RR)-weinsäure ( $M = 386,36$ ) in 300 ml Methanol versetzt. Die klare Lösung wird mit etwas 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin angeimpft und bei Raumtemperatur stehen gelassen bis sich eine grosse Menge dieses Salzes gebildet hat. Die Lösung muss eventuell am Vakuum leicht eingeeengt werden. Nach Abnutschen erhält man das 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin, dessen Reinheit durch Ausschütteln des Salzes zwischen 2N Sodalösung und Chloroform, Ansäuern der freien Base mit äthanolischer Salzsäure und Kristallisieren des Hydrochlorids aus Methanol-Äther geprüft wird. Das 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin muss gegebenenfalls aus Methanol umkristallisiert werden, bis sein Hydrochlorid die gewünschte Drehung zeigt. Das reine 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin zeigt den Schmelzpunkt 188–189° aus Methanol.

$[\alpha]_D^{25} = -83^\circ$ .

Das Hydrochlorid von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin zeigt den Schmelzpunkt 240–242° aus Methanol-Äther.

$[\alpha]_D^{25} = -8,5^\circ$ ,  $[\alpha]_{540}^{25} = -10^\circ$ ,  $[\alpha]_{580}^{25} = -14^\circ$ .

Durch Ausschütteln des Hydrochlorids von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit 2N Sodalösung und Chloroform erhält man die ölige freie Base (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin.

$[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$ .

Die methanolischen Mutterlaugen von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin werden eingeeengt, bis sich erneut eine grosse Menge Kristalle gebildet hat. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man das 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit dem Smp. 186–187°. Seine optische Reinheit wird wiederum durch die Überführung ins Hydrochlorid von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin und die Bestimmung der Drehung des Hydrochlorids geprüft.

2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-Tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin:

$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ .

Durch Ausschütteln der Base aus 2,3-Di-O-p-toluoyl-(R,R)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit 2N Sodalösung und Chloroform, Ansäuern mit äthanolischer Salzsäure und Kristallisieren aus Methanol-Äther erhält man das Hydrochlorid von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit dem Smp. 240–242°.

Das Hydrochlorid lässt sich auch direkt isolieren, wenn die methanolischen Mutterlaugen von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit 2N Sodalösung und Chloroform ausgeschüttelt und mit äthanolischer Salzsäure angesäuert werden. Nach Abtrennen einer kleinen Menge rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin-hydrochlorid und Umkristallisation der Mut-

terlange lässt sich ebenfalls reines (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin erhalten.

Hydrochlorid von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin:

$[\alpha]_D^{25} = +8,5^\circ$ ,  $[\alpha]_{540}^{25} = +10^\circ$ ,  $[\alpha]_{580}^{25} = +14^\circ$ .

Durch Ausschütteln des Hydrochlorids von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit 2N Sodalösung und Chloroform erhält man die ölige freie Base 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin:

$[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ .

Das Hydrochlorid von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin kann ferner auch aus dem 2,3-Di-O-benzoyl-(S,S)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin gewonnen werden: Die aus den methanolischen Mutterlaugen von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin wie oben freigesetzte Base, wird mit einem Äquivalent (+)-2,3-Di-O-benzoyl-(S,S)-weinsäure aus Methanol-Äther kristallisiert und man erhält 2,3-Di-O-benzoyl-(S,S)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin mit dem Smp. 157–158°. Die Reinheit wird wiederum durch die Drehung des aus 2,3-Di-O-benzoyl-(S,S)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin dargestellten Hydrochlorids kontrolliert.

2,3-Di-O-benzoyl-(S,S)-tartrat von (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin:

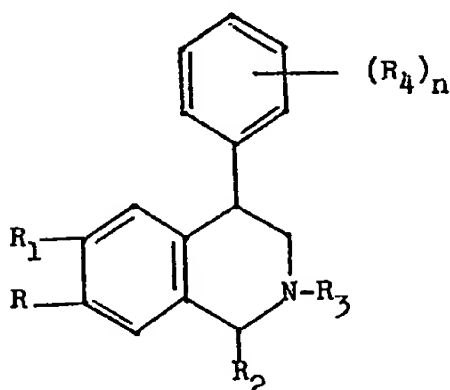
$[\alpha]_D^{25} = +69^\circ$ .

#### Beispiel 28

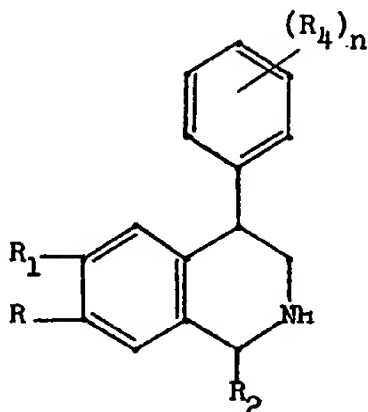
Durch Ausschütteln der eingedampften Mutterlaugen von 2,3-Di-O-p-toluoyl-(RR)-tartrat von (–)-(R)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin mit 2N Sodalösung und Chloroform werden ca. 12 g (ca. 39 mmol) eines Gemisches der öligen freien Basen rac-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin-hydrochlorid und (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin erhalten. Es wird in 200 ml Methanol gelöst, mit 10 ml (126 mmol) 35%iger Formaldehyd-Lösung (Merck) versetzt und 2 Stunden lang geschüttelt, bis sich der harzartige Niederschlag praktisch wieder gelöst hat. Nach Zugabe von 5 g Raney-Nickel wird ca. 1 Stunde lang unter Schütteln bei Zimmertemperatur hydriert, durch Diatomeerde genutscht, mit äthanolischer Salzsäure angesäuert und am Vakuum eingeeengt. Aus Äthanol-Äther kristallisieren zuerst 4,2 g eines Gemisches mit dem Smp. 245°, das nach der Drehung hauptsächlich aus racemischem 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin besteht. Die folgenden Kristallisate ergeben insgesamt 6,4 g (17,8 mmol) (+)-(S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxyisochinolin mit dem Smp. 240–242° und  $[\alpha]_D^{25} = +8,2^\circ$ ,  $[\alpha]_{540}^{25} = +10,4^\circ$  und  $[\alpha]_{580}^{25} = +14,0^\circ$ .

## PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenyl-isochinolin-Derivaten der allgemeinen Formel



worin R Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wobei R und R<sub>1</sub> auch zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten können, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, R<sub>4</sub> Halogen, Nitro oder eine durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl disubstituierte Aminogruppe n die Zahl 1 oder 2 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen unter Einführung von R<sub>3</sub> alkyliert bzw. aralkyliert.

## UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin R und/oder R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy bedeuten, einer sauren Ätherspaltung unterzieht.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der For-

mel I, worin R<sub>4</sub> Nitro bedeutet und R<sub>3</sub> von Benzyl verschieden ist, zu einer Verbindung, worin R<sub>4</sub> Amino bedeutet, reduziert.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat der Formel I in optisch einheitliche Verbindungen aufspaltet oder ein optisch einheitliches Ausgangsmaterial verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Diastereoisomerengemisch in die einzelnen Racemate auftrennt.

5. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene freie Base mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Säureadditionssalz überführt.

6. Verfahren nach Patentanspruch oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R und/oder R<sub>1</sub> in der Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy für eine Methoxygruppe stehen.

7. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, welche in Stellung 6 des Isochinolingerüsts unsubstituiert ist.

8. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin der bzw. die durch R<sub>4</sub> bezeichnete(n) Substituent(en) in para- und/oder in meta-Stellung des in 4-Stellung des Isochinolingerüsts befindlichen Phenylrestes sitzen.

9. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R<sub>4</sub> Halogen ist.

10. Verfahren nach Unteranspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Halogen Chlor ist.

11. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin n = 1 ist und R<sub>4</sub> Chlor in para-Stellung bedeutet.

12. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin n = 2 ist und R<sub>4</sub> Chlor in para- und meta-Stellung bedeutet.

13. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>3</sub> in der Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl eine Methyl- oder Äthylgruppe ist.

14. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel I R<sub>3</sub> Wasserstoff ist.

15. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1, 7 bis 11, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolinol herstellt.

16. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1, 7 bis 10 und 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-7-isochinolin herstellt.

17. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 6 bis 10 und 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisochinolin herstellt.